

LEVINNEEN MUNUAISSYÖVÄN FAASI I-II HOITOTUTKIMUS SYÖPÄLÄÄKEYHDISTELMÄLLÄ

Matias Wilenius
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Joulukuu 2010

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos

**MATIAS WILENIUS: LEVINNEEN MUNUAISSYÖVÄN FAASI I-II HOITOTUTKIMUS SYÖPÄLÄÄ-
KEYHDISTELMÄLLÄ**

Kirjallinen työ, 21 s.

Ohjaaja: professori Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen

Joulukuu 2010

Munuaiskarsinooma, immunoterapia, kemoterapia

Levinnyt munuaissyöpä on viime vuosiin saakka ollut vaikeasti hoidettava sairaus. Tässä tutkimuksessa kerättiin potilasaineisto vuosilta 1995–2000, ajalta ennen nykyisiä, tehokkaampia hoitomuotoja. Tutkimuksen toteutuksen ja tämän syventävien opintojen kirjallisen työn välisenä aikana levinneen munuaissyövän hoito on edennyt paljon. On kehitetty tehokkaampia lääkkeitä, esimerkiksi sunitinibi, minkä vuoksi aiemmin käytetyt solunsalpaajat ja immunoterapialääkkeet ovat jääneet vähäisempään asemaan.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin alfa-interferonin, vinblastiinin, 5-fluoro-urasiilin sekä toremifeenin yhdistelmän tehoa ensilinjan hoitona levinneen munuaissyövän hoidossa. Potilaat rekrytoitiin Tampereelta ja Helsingistä, tässä syventävässä työssä analysoidaan vain Tampereelta rekrytoidut potilaat, yhteensä 36 kappaletta. Kyseisellä syöpälääkeyhdistelmällä taudin etenemättömyysajan mediaani oli 3,9 kk ja elossaoloajan mediaani 15,9 kk. Seitsemän potilasta (19 %) sai hoitovasteen, joukossa oli yksi täydellinen hoitovaste (3 %). Taudin eteneminen pysähtyi 11 potilaalla (31 %) ja tauti eteni hoidosta huolimatta 13 potilaalla (36 %). Vasteen saaneiden osuus oli hieman suurempi kuin kirjallisuudessa pelkällä alfa-interferonilla, mutta taudin etenemättömyysaika sekä elossaoloaika olivat hieman lyhyemmät. Tulosten perusteella tutkittua syöpälääkeyhdistelmää ei voi suositella levinneen munuaissyövän hoitoon.

Sisällys

1 Johdanto.....	4
1.1 Tausta ja ongelmat.....	4
1.2 Ennustetekijät	5
1.3 Hoito	6
2 Tutkimusmetodi	11
2.1 Aineisto	12
2.2 Menetelmät.....	12
3 Tulokset	15
4 Pohdinta.....	17
Lähteet	18

1. Johdanto

1.1 Tausta ja ongelmat

Suomessa todettiin vuonna 2008 849 munuaissyöpätapausta, 443 miehillä ja 406 naisilla (Syöpärekisteri 2010). Kaikista aikuisten syöivistä munuaissyövän osuus on noin 3 %. Potilaiden keski-ikä sairastuessaan on noin 60–65 vuotta. Kirkassoluisen munuaiskarsinooman osuus munuaissyöivistä on suurin, noin 70 %. Papillaarisia munuaiskarsinoomia on n. 10 % kaikista tapauksista, kromofobisia munuaiskarsinoomia noin 5 %. Harvinaisempia ovat multilokulaarinen kystinen munuaissyöpä ja Bellinin johdinten syöpä, joita on noin 1 % kumpaakin. Tupakointi aiheuttaa arvioiden mukaan miehillä 21–30 %, ja naisilla 9–24 % munuaissyöivistä. Lihavuus ja diabetes nostavat sairastumisriskiä. Vatsan alueen sädehoito altistaa myös jonkin verran munuaissyöväälle. (Blanco Sequeiros, Nurmi & Salminen 2007)

Kirkassoluisessa munuaiskarsinoomassa yli 80 %:lla on muutos von Hippel-Lindau (VHL) -kasvunrajoitegeenissä. Jos tämän geenin proteiinituote (pVHL) puuttuu, häiriintyy hypoksiaa indusoivan proteiinin (HIF) hävittäminen soluista. HIF-pitoisuus solussa nousee, jolloin monien verisuonikasvussa ja pahanlaatuisen kasvaimen kehitymisessä tärkeiden geenien proteiinituotteiden määrä nousee. Eräs näistä on verisuonikasvutekijä VEGF. (Blanco Sequeiros ym. 2007)

Epänormaaleilla pVHL-proteiineilla verisuonten kasvu stimuloituu normaalissakin kudosten happeutumisessa. VEGF vaikuttaa VEGF-reseptorin välityksellä, tämä aktivoi solunsisäiset toisiolähetijärjestelmät. Edellä kuvattu katalysoi monia reaktioita, ja lopulta tapahtuu verisuonten seinämäsolujen jakautumista ja siirtymistä uusiin paikkoihin, mikä johtaa verisuonten kasvuun. (Hiles & Kolesar 2008)

Hoitovasteet perinteisillä solunsalpaajilla ovat levinneissä tapauksissa vaatimattomat (Blanco Sequeiros ym. 2007), tosin verisuonikasvua hillitsevillä sunitinibilla ja sorafenibilla on saatu sittemmin lupaavia tuloksia (Hiles ja Kolesar 2008).

Munuaissyövän tavanomaisia oireita ovat verivirtsaisuus, kipu, laihtuminen, kuumeilu, väsymys, kohonnut lasko ja anemia. Potilaista 3-5 %:lla ilmenee tosin kohonneita punasoluarvoja johtuen punasolujen kehittymistä edistävän erytropoetiinin liiallisesta erittymisestä. (Lukkarinen 2009)

Munuaissyövän viiden vuoden suhteellinen elossaololuku vuosien 2003–2005 välillä oli miehillä 60 %, naisilla 59 % (Syöpärekisteri 2008). Potilaista 50–60 % kuolee tautiinsa (Blanco Sequeiros ym. 2007). Taudin huonon ennusteen vuoksi on tärkeää kehittää uusia hoitoja.

1.2 Ennustetekijät

Kasvaimen kliininen luokitus on merkittävin ennustetekijä, mutta myös histologinen erilaistumisaste vaikuttaa ennusteeseen. Munuaiseen rajoittuvalla syövällä (T1-2N0M0) ennuste on hyvä, viiden vuoden kuluessa elossa sairastuneista on 74–100 %. Paikallisesti munuaisesta ulos kasvavassa munuaissyövässä potilaiden elossa-olo-osuus viiden vuoden kuluttua on 45–78 %, alueellisiin imusolmukkeisiin levinneellä 30–50 %. (Blanco Sequeiros ym. 2007.) Munuaissyöpä lähettää etäpesäkkeitä usein keuhkoihin, imusolmukkeisiin, luuhun ja ihon alle (Lukkarinen 2009). Potilaista 20–25 %:lla on diagnoosihetkellä etäpesäkkeitä. Myös osalle leikatuista potilaista kehittyy etäpesäkkeitä. Levinneessä taudissa elossa viiden vuoden kuluttua on vain 10 %. Jos potilaalla havaitaan useita etäpesäkkeitä, keskimääräinen elinaika on yleensä alle 12 kuukautta. (Blanco Sequeiros ym. 2007.)

Karnofskyn indeksi (toimintakykyluokitus) on käypä ennustetekijä (Blanco Sequeiros ym. 2007). Tämä mittaa toimintakykyä, asteikolla 0–100. Matala Karnofskyn indeksi, alle 80, huonontaa ennustetta. Myös korkealla seerumin laktaattidehydrogenaasin pitoisuudella (yli 1,5-kertaa viitearvojen yläraja), alle viiterajojen olevalla hemoglobiinilla ja korkealla seerumin kalsiumin pitoisuudella on yhteys huonompaan ennusteeseen. Sen sijaan aikaisempi munuaisen kokonaispoisto parantaa potilaan ennustetta levinneessä taudissa. (Motzer, Mazumdar & Bacik 1999)

1.3 Hoito

Radikaalinefrektomia, eli munuaisen ja kasvaimen kirurginen kokopoisto on käytännössä ainoa parantava hoitomuoto, mutta kirurgia tulee kysymykseen tasolla T1-3NX-1M0. Tosin mikäli potilaalla on yksittäisiä etäpesäkkeitä, voidaan ne poistaa valikoiduissa tapauksissa. Primaarikasvaimen poisto voi edistää etäpesäkkeiden häviämistä, mutta tulokset tämän suhteen ovat ristiriitaisia. Kriteerinä operaatiolle on, että potilaan toinen munuainen toimii normaalisti. Leikkauksessa poistetaan munuainen kasvaimineen, ympäröivä rasvakapseli, samanpuolinen lisämunuainen sekä alueelliset imusolmukkeet. Radikaalinefrektomia voidaan tehdä vatsan kautta tähystysleikkauksella, kyljen kautta leikaten, vatsaontelon kautta tai harvoin torakoabdominaaliteitse, jolloin leikkausviilto ulottuu vatsalta rintakehän puolelle. Tätä käytetään, jos kasvainmassaa on alaonttolaskimossa. Radikaalisesti leikatuista ei-levinnyttä munuaiskarsinoomaa sairastavista potilaista on viiden vuoden kuluttua elossa 60 %. Potilaita seurataan yleensä viiden vuoden ajan, mutta etäpesäkkeitä voi ilmentyä kolmenkymmenen vuodenkin kuluttua. Mikäli kasvain on potilaan ainoassa terveessä munuaisessa, pyritään tekemään munuaisen osapoisto, mikäli tämä on kasvaimen sijainnin ja koostumuksen suhteen mahdollista. (Blanco Sequeiros ym. 2007)

Leikkauksen jälkeen annetulla sädehoidolla ei ole osoitettu olevan potilaiden elinaikaa tai hoitotuloksia parantavaa vaikutusta (Kellokumpu-Lehtinen, Flander & Joensuu 2002), leikkausta ennen annettu sädehoitokaan ei paranna tuloksia. Ei-leikkaukelpoisilla potilailla sädehoitoa on harkittava oireiden helpottamiseen. Oikealla puolella sijaitsevia kasvaimia sädehoitaessa täytyy huomioida, että enintään 30 % maksakudoksesta saa 50 Gy sädeannoksen. (Blanco Sequeiros ym. 2007)

Sytoreduktiivisella nefrektomialla levinneessä taudissa tarkoitetaan munuaisen radikaalia poistoa ennen syöpälääkehoitoa. Flanigan ym. saivat tilastollisesti merkittävän eron levinnyttä tautia sairastavilla potilailla sytoreduktiivisen nefrektomian ja sittemmin alfa-2b-interferonihoidon saaneiden potilaiden sekä pelkkää alfa-2b-interferonia saaneiden potilaiden välillä, elossaoloaika ensimmäisessä ryhmässä oli 11,1 kuukautta, toisessa 8.1 kuukautta ($p = 0,05$). (Flanigan ym. 2001.) Mikischin ym. vastaavalla tutkimusasetelmalla sytoreduktiivisen nefrektomian ja alfa-2b-interferoniryhmän elossaoloajaksi saatiin 17 kuukautta ja pelkkää alfa-2b-interferonia saaneiden

sa ryhmässä 7 kuukautta. Hoitovasteen saaneissa ryhmien välillä ei ollut eroa. (Mickisch ym. 2001.) Näiden tulosten perusteella sytoreduktiivinen kirurgia tulisi tehdä ennen syöpälääkehoitoa (Flanigan, Salmon & Blumenstein 2001; Mickisch, Garin & van Poppel 2001). Ehdottomat vasta-aiheet sytoreduktiiviselle kirurgialle ovat vakava sydän- tai keuhkosairaus, huono yleiskunto ja kasvain, jota ei voida operoida. Korkea ikä on suhteellinen vasta-aihe, vanhemmilla potilailla leikkauksen aikainen ja pian sen jälkeen kuolleisuus kasvaa, mutta elossaoloaika ei eroa nuoremmista potilaista. Lisäksi ei-kirkassoluinen histologinen kasvaintyyppi on suhteellinen vasta-aihe. Näissä taudeissa systeemihoidon ennuste on huonompi, joten on epäselvää, onko kannattavaa altistaa potilaita leikkausriskeille. Prospektiivisiä tutkimuksia ei ole näissä kasvaintyypeissä tehty. (Adel & Wood 2009.)

Munuaissyöpä on hyvin resistentti perinteisille solunsalpaajille. Useimmilla solunsalpaajilla on saatu hoitovaste vain 6 %:lle potilaista. Floksuridiinilla tämä on ollut 12 %, fluorourasiililla 10 % ja vinblastiinilla 7 %. Antiestrogeeni toremifeenillä on saatu hoitovaste suurella annoksella 17 %:lle. (Blanco Sequeiros ym. 2007) Alfa-interferonilla on syövän kasvua hidastavaa tehoa in vitro ja in vivo. Tarkkaa syövän kasvua estävää vaikutusmekanismia ei tiedetä. (Nanus, Pfeffer & Bander 1990) Alfa-interferonilla tai interleukiini-2:lla (IL-2) on saatu ensimmäisen linjan hoitona täydellinen hoitovaste levinneessä taudissa pienelle osalle potilaista. Näiden yhdistelmä ei ole parempi kuin alfa-interferoni yksin. Alfa-interferonin hoitovasteen yleisyys on 14 %, IL-2:n 6 %, molempien yhdessä 15 %. (Blanco Sequeiros ym. 2007) Goren ym. laajasatunnaistetussa ensimmäisen linjan hoitotutkimuksessa (n = 1 006) ei saatu eroa alfa-2a-interferonin sekä alfa-2a-interferonin, IL-2:n ja fluorourasiilin yhdistelmän välille taudin etenemättömyysajan eikä elossaoloajan suhteen (Gore, Griffin & Hancock 2010).

Pegyloidulla alfa-interferonilla annostelu voidaan harventaa kerran viikossa annettavaksi. Motzerin ym. 40 potilaan faasi II-tutkimuksessa 13 % potilaista sai pegyloidulla alfa-2a-interferonilla ensimmäisen linjan hoitona vähintään osittaisen hoitovasteen, 50 %:lla paras hoitovaste oli etenemisen pysähtyminen. Taudin etenemättömyysaika oli 3,8 kk, seurannan päättyessä 12 kk kohdalla 63 % potilaista oli elossa. (Motzer, Rakhit & Thompson 2002.) Sunelan ym. ensimmäisen linjan faasi II-tutkimuksessa pegyloitu alfa-2a-interferoni yhdistettiin kapesitabiiniin. Potilaista (n = 26) 27 % sai vähintään osittaisen hoitovasteen, yksi potilas sai täydellisen hoitovasteen, joka säilyi koko seurannan ajan. Taudin etenemättömyysaika oli 7.5 kk, elossaoloi-

ka oli 17 kk. (Sunela, Koskinen ja Kellokumpu-Lehtinen 2010) Alfa-interferonin ja vinblastiinin yhdistelmä ensilinjan hoitona on tehokkaampi kuin vinblastiini yksin. Hoitovaste saatiin yhdistelmällä 16,5 %:lle, kun pelkällä vinblastiinilla hoitovaste saatiin 2,5 %:lle ($p=0.0025$). Elossaoloaika vinblastiiniiryhmässä oli 8.8 kk, yhdistelmähoitoa saaneilla 15,8 kk ($p=0.0049$). (Pyrhönen, Salminen ja Ruutu 1999)

IL-2:n vahva toksisuus rajoittaa sen käyttöä (Blanco Sequeiros ym. 2007). McDermotin ym. tutkimuksessa ensimmäisessä linjassa IL-2:lla saatiin suurella annoksella parempi hoitovaste (23 %:lle) kuin pienellä annoksella yhdistettynä alfa-interferoniin, hoitovasteen ollessa tässä ryhmässä 9 % ($p = 0,02$). Elossaoloaika koko ryhmässä ei lisääntynyt, mutta keuhko- tai maksaetäpesäkepotilailla saatiin kuusi kuukautta pidempi elossaoloaika ($p<0,001$). (McDermott, Regan ja Clark 2005) IL-2:lla saadaan parempi vaste kirkassoluiseen munuaissyöpään kuin muihin alalajeihin (McDermott 2009). Cho ym. selvittivät retrospektiivisessä tutkimuksessaan IL-2:n käytön turvallisuutta aiemman verisuonikasvutekijöihin vaikuttaneen hoidon jälkeen. Potilaista 40 % ($n = 32$) sai vakavia sydänhaittoja. (Cho, Puzanov & Regan 2009) Proteiinikinaasi-C:n estäjä bryostatiinin lisääminen yhdistelmäksi IL-2:n kanssa ei paranna IL-2:n tehoa ensimmäisessä linjassa (Peterson, Harlin & Karrison 2006).

Siltuksimabi on interleukiini-6:n (IL-6) vasta-aine. IL-6:lla on osoitettu yhteys huonompaan ennusteeseen sekä kasvaimen kykyyn levitä kauas primaarikasvaimesta. Rossi ym. tutkivat faasi I/II-tutkimuksessaan siltuksimabin tehoa toisen linjan hoitona potilailla, joilla etäpesäkkeitä lähettänyt tauti oli edennyt. Valtaosalla potilaista ($n = 37$), mutta ei kaikilla, oli kokeiltu jotakin systeemistä hoitoa. 1 potilas sai hoitovasteen, 20 (54 %) potilaalla eteneminen pysähtyi. (Rossi, Negrier & James 2010)

Verisuonten kasvua estävistä lääkkeistä bevasitsumabilla on saatu ensimmäisessä linjassa levinneessä taudissa 10 %:lle hoitovaste käytettäessä suuria annoksia. Bevasitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka estää solunulkoista VEGF:ia. (Escudier, Pluzanska & Koralewski 2008) Pelkällä bevasitsumabilla vaikutusta viiden vuoden elossaoloon ei ole saatu ensimmäisen linjan hoitona. Aika taudin etenemiseen kasvoi hieman pidemmäksi (4,8 kuukautta verrattuna plaseboryhmän 2,5 kuukauteen). (Yang, Haworth & Sherry 2003) Bevasitsumabin ja alfa-interferonin yhdistelmällä ensimmäisen linjan hoitona saadaan pidempi aika taudin etenemiseen (10,2 kk) kuin pelkällä alfa-interferonilla (5,4 kk) (Escudier ym. 2008). Rini

ym. eivät saaneet tutkimuksessaan (n = 732) eroa bevasitsumabin ja alfa-interferonin yhdistelmän sekä pelkän bevasitsumabin välille elossaoloaikaan ensimmäisessä linjassa (bevasitsumabilla ja alfa-interferonilla 18,3 kk, pelkällä alfa-interferonilla 17,4 kk, $p = 0,097$) (Rini, Halabi & Rosenberg 2010). Erlotinibi tai talidomidi yhdistettynä bevasitsumabiin eivät lisää bevasitsumabin tehoa eivätkä paranna hoitovasteita ensimmäisen linjan hoitoyhdistelminä (Bukowski, Kabbinavar & Figlin 2007; Elaraj, White & Sternberg 2003).

Uusista multikinaasiestäjäistä etenkin sunitinibilla, mutta myös sorafenibilla on saatu parempia hoitovasteita viime vuosina. Sunitinibin vaikutus välittyy VEGF-reseptorin tyrosiinikinaasiosan kautta, se estää sekä kasvaimen että sen verisuonten kasvua. (Mendel, Laird & Xin 2003.) Motzer ym. tutkivat sunitinibin tehoa toisessa linjassa alfa-interferonilla tai IL-2:lla hoidetuilla potilailla. Faasi II -tutkimuksessa saatiin hoitovaste 40 %:lle potilaista, taudin eteneminen pysähtyi 27 %:lla. (Motzer, Michaelson & Redman 2006.) Sittemmin Motzerin ym. tutkimuksessa verrattiin sunitinibia alfa-interferoniin ensimmäisen linjan hoitona. Sunitinibilla saatiin hoitovaste 31 %:lle, alfa-interferonilla 6 %:lle ($p < 0,001$). Myös aika taudin etenemiseen oli sunitinibilla pidempi (11 kuukautta vrt. 5 kuukautta, $p < 0,001$). (Motzer, Hutson & Tomczak 2007) Saman potilasmateriaalinen lopullisessa analyysissä tilastollisesti merkitsevää eroa elossaoloaikaan ei kuitenkaan saatu, sunitinibilla elossaoloaika oli 26,4, kk, alfa-interferonilla 21,8 kk ($p = 0,051$). Taudin etenemättömyysajat olivat edelleen ryhmässä samat. Objektivisen vasteen sunitinibille sai 47 %, alfa-interferonille 12 % ($p < 0,001$). Johtopäätösten tekoa vaikeuttaa se, että alfa-interferoniryhmästä 33 % sai sunitinibia ja 32 % muuta verisuonikasvutekijään vaikuttavaa lääkettä tutkimuksesta poistumisensa jälkeen. (Motzer, Hutson & Tomczak 2009)

Sorafenibi on sunitinibin kaltainen multikinaasiestäjä. Se estää VEGF:ia kahdella tavalla, inhiboi VEGF-reseptoria ja sen toisiolähehtien toimintaa. (Hiles & Kolesar 2008.) Escudierin ym. tutkimuksessa sorafenibia verrattiin plaseboon toisen linjan hoitona. Kesken tutkimuksen havaittiin, että sorafenibiryhmän taudin etenemättömyysaika oli pidempi verrattuna lumeryhmään (5,5 kk vrt 2,8 kk, $p < 0,000001$). (Escudier, Eisen & Stadler 2007.) Tämän jälkeen lumeryhmästä oli mahdollista siirtyä sorafenibiryhmään. Lopullinen intention to treat -analyysi ei osoittanut eroa ryhmien välillä, elossaoloaika oli sorafenibiryhmässä 17,8 kk, lumeryhmässä 15,2 kk. ($p = 0,146$). Kun ryhmää vaihtaneet poistettiin, eroksi saatiin 17,8 kk sorafenibiryhmälle ja 14,3 kk lumeryhmälle ($p = 0,029$). (Escudier, Eisen & Stadler 2009a) Escudier ym.

tutkivat myös sorafenibin tehoa ensimmäisen linjan hoitona verrattuna alfa-interferoniin. Eroa ajassa taudin etenemiseen ei saatu. (Escudier, Szczylik & Hutson 2009b) Eisenin ym. retrospektiivisessä tutkimuksessa taudin etenemättömyysaika ja vaste hoidolle ovat samanlaiset yli ja alle 70-vuotiailla (Eisen, Oudard & Szczylik 2008). Pieniannoksinen alfa-2b-interferoni ei lisää sorafenibin tehoa ensimmäisessä linjassa (Jonasch ym. 2010). Di Lorenzo ym. tutkivat sorafenibin tehoa toisen linjan lääkkeenä sunitinilla hoidetuilla potilailla, joilla tauti oli hoidon aikana tai sen jälkeen edennyt. Tässä faasi II tutkimuksessa sorafenibia saaneiden potilaiden taudin etenemättömyysaika oli 16 viikkoa. Elossaoloaika oli 7,5 kk, vasteen saaneilla potilailla 11,2 kk. (Di Lorenzo, Carteni & Autorino 2009)

mTOR(mammalian target of rapamycin)-kinaasi on osa solunsisäistä signaalinvälitystä, se vaikuttaa solujen erilaistumiseen ja kasvuun. Temsirolimuusi estää mTOR-kinaasin toimintaa. Hudes ym. vertasivat tutkimuksessaan temsirolimuusia alfa-interferoniin sekä näiden kahden yhdistelmään ensimmäisen linjan hoitona. Elossaoloaika temsirolimuusiryhmässä oli 10,9 kk, alfa-interferoniryhmässä 7,9 kk, yhdistelmää saaneiden ryhmässä 8,4 kk. Taudin etenemättömyysajat ryhmissä olivat 3,8 kk, 1,9 kk ja 3,7 kk. Pelkkään interferoniin verrattaessa temsirolimuusi paransi taudin etenemättömyysaika 1,9 kk ja elossaoloaika 3,6 kk (riskisuhde 0,73, $p = 0,008$). Interferoni lisättynä temsirolimuusiin ei parantanut tämän tehoa. Tutkimuksessa oli mukana myös muuta munuaissyövän alatyyppejä kuin kirkassoluista karsinoomaa sairastavia. (Hudes, Carducci & Tomczak 2007)

Everolimuusi estää mTOR:ia. mTOR lisää HIF-1:n ekspressiota ja siten johtaa kasvaimen verisuonten kehittymiseen. Motzer ym. vertasivat tutkimuksessaan everolimuusia lumelääkkeeseen potilailla, joilla sunitinibi ja sorafenibi olivat menettäneet tehonsa. Tutkimuksessa havaittiin everolimuusin pidentävän taudin etenemättömyysaika (4 kk everolimuusiryhmässä, 1,9 kk lumeryhmässä, $p < 0,0001$). Tässä vaiheessa potilaiden oli mahdollista vaihtaa lumeryhmästä everolimuusiryhmään. Mahdollisesti tämän takia elossaoloaikaan ryhmien välille ei tullut eroa ($p = 0,23$). (Motzer, Escudier & Oudard 2008)

Patsopanibi estää verisuonten kasvua estämällä VEGF-reseptoria, kasvutekijä PDGF:n (platelet derived growth factor) reseptoria sekä c-Kitiä, joka on solujen kasvuun vaikuttava sytokiinireseptori. Sternberg ym. vertasivat patsopanibia lumeeseen

toisen linjan hoitona potilailla, joilla tauti oli edennyt alfa-interferoni tai IL-2-hoitojen jälkeen. Lisäksi tutkimusaineistossa oli seitsemän potilasta, jotka eivät olleet saaneet syöpälääkehoitoa lainkaan. Patsopanibiryhmässä taudin etenemättömyysaika oli 9,2 kk, plaseboryhmässä 4,2 kk ($p < 0,0001$). Aiempaa hoitoa saaneilla taudin etenemättömyysaika patsopanibia saaneessa ryhmässä oli 7,4 kk, lumeryhmässä 4,2 kk ($p < 0,001$). Potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa syöpälääkehoitoa, taudin etenemättömyysaika oli patsopanibia tutkimuksessa saaneilla 11,1 kk, lumetta saaneilla 2,8 kk ($p < 0,0001$). Tutkimuksen julkaisuhetkellä ei vaikutusta elossaoloaikaan saatu, lopullisia tuloksia ei ole vielä julkaistu. (Sternberg, Davis & Mardiak 2010)

Aksitinibi estää selektiivisesti VEGF:n reseptoreja 1, 2 ja 3. Rixe ym. selvittivät faasi II -tutkimuksessaan aksinitibin tehoa toisen linjan hoitona potilailla, joita oli aiemmin hoidettu alfa-interferonilla tai IL-2:lla. Taudin etenemättömyysajan mediaani oli 15,7 kk, elossaoloaika 29,9 kk. (Rixe ym. 2007.) Rini ym. tutkivat faasi II -tutkimuksessaan aksinitibin tehoa sorafenibia saaneilla potilailla. Lisäksi osalla potilaista oli kokeiltu muitakin lääkehoitoja. Taudin etenemättömyysajan mediaani aksinitibia saaneilla oli 7,4 kk, elossaoloaika 13,6 kk. (Rini, Wilding & Hudes 2009)

2. Tutkimusmetodi

Tutkimuksen käynnistämishetkellä käytössä olleilla keinoilla levinneen munuaissyövän hoidossa tulokset olivat rajalliset. Tämän tutkimuksen oli tarkoitus selvittää, voidaanko levinneen munuaissyövän systeemihoidon tehoa lisätä käyttämällä perinteisiä solunsalpaajia alfa-interferonin kanssa. Tämän lisäksi selvitettiin hoidon siedettävyyttä ja vaikutusta elämänlaatuun. Tutkimuksen pohjalta tehdyn syventävän työn tarkoituksena on analysoida kerätty potilasaineisto hoidon tehon suhteen. Tässä syventävässä työssä ei keskitytä sivuvaikutuksiin eikä potilaiden elämänlaatuun, vaikka niitä tutkimuksessa mitattiinkin.

2.1 Aineisto

Potilasaineisto koostuu vuosina 1995–2000 rekrytoidusta 57 potilaasta, joista 36 tuli mukaan tutkimukseen Tampereen yliopistollisen sairaalan kautta. Loput potilaista tulivat tutkimukseen Helsingin yliopistollisen keskussairaalan kautta. Tässä syventävässä työssä on analysoitu pelkästään Tampereella mukaan otetut potilaat. Sisääntokriteereinä tutkimukseen olivat histologisesti varmennettu, levinnyt tai paikallisesti uusiutunut munuaisen adenokarsinoma, vähintään yksi etäpesäke, joka oli mieluummin varmistettu joko histologisesti tai sytologisesti, Zubrod-luokka 0-2, mitattavissa oleva tauti, odotettu elossaoloaika enemmän kuin 3 kuukautta, ikä 18–75 vuotta ja potilaan suostumus.

Poissulkukriteereinä olivat aivokalvo- tai aivoetäpesäkkeet, aiempi muu pahanlaatuisen kasvain (pl. ihon tyvisolusyöpä tai levyepiteelikarsinoma tai in situ kohdunkaulakarsinoma), vakava tulehdus viimeisen neljän viikon sisällä, laaja-alainen sädehoito viimeisen neljän viikon sisällä, raskaus tai imetys ja aiempi interferonin käyttö tai aiempi syöpälääkehoito munuaissyöpään. Lisäksi potilailla ei saanut olla vakavia sydänsairauksia (sydäninfarktista tuli olla vähintään 6 kk), eikä munuaisten (krea yli 180mmol/l) tai maksan toiminnan vajauksia (bilirubiini, ASAT tai GT ei saaneet ylittää 50 % laboratorioarvon viiterajan ylärajasta).

2.2 Menetelmät

Tutkittavana lääkeyhdistelmänä oli toremifeeni, vinblastiini, flurourasiili ja alfa-interferoni. Hoitosyklin kesto oli 28 päivää.

Annostelu:

- TOR 240 mg x 2 p.o. päivinä 1–5
- Vinblastiini 0.1 mg/kg i.v. päivänä 5
- 5-Flurourasiili eskaloiden i.v. päivinä 8–10
- alfa-interferoni 9MU i.m. tai s.c. päivinä 8,10,12,15,17,19

5-FU:n eskalointi	300 mg/neliömetri 5 potilasta
	400 mg/neliömetri 5 potilasta
	500 mg/neliömetri 5 potilasta
	600 mg/neliömetri 5 potilasta
	700 mg/neliömetri 5 potilasta

5-Fluorourasiili annettiin puolen tunnin infuusioina. Koska tasolla 700 mg/neliömetri potilailla ilmaantui gradus 4 valkosolukatoa, tutkimuksessa jäätin annostasolle 600 mg/neliömetri.

Alun perin tutkimukseen oli tarkoitus ottaa 40 potilasta. Vuoden 1997 lopulla tutkimukseen päädyttiin ottamaan mukaan vielä 17 potilasta, joille oli tarkoitus antaa interferonia kolmasti viikossa annoksella 18 MU s.c., mikäli 9 MU:lla ei hoitovastetta ilmaantunut. Kyseiseen yhdistelmän päädyttiin, sillä munuaissyövässä on 80 %:lla ilmentyneenä jo primaarivaiheessa monilääkeresistenssigeeni (MDR) (Fojo, Shen & Mickley 1987). Toremifeenilla oli saatu prekliinisissä tutkimuksissa aikaan MDR:n vähenemistä. Vinblastiinin tehon menetyksessä on mukana mekanismina MDR. (Braybrooke, Vallis & Houlbrook 2000) Tämän lisäksi fluorourasiililla ja alfa-interferonilla on ajateltu olevan toistensa tehoa parantavia vaikutuksia (Moriya, Ogasawara & Basaki 2008).

Ennen hoidon aloittamista potilailta tutkittiin anamneesi ja status, thorax-rtg, vatsan ultraääni sekä luustokartta, EKG, RR, laboratoriotutkimukset krea, täydellinen verenkuva (TVK), GT, ALAT, bil, Afos. Potilaat täyttivät elämänlaatukyselyn, lisäksi potilaiden seerumia otettiin talteen myöhempiä sytokiini- ja reseptorimäärityksiä varten. Joka neljäs viikko potilailta kartoitettiin oireet ja sivuvaikutukset, lisäksi tutkittiin status, TVK (TVK määritettiin myös hoitosyklin kymmenentenä päivänä). Hoitovastearviot tehtiin kahdeksan viikon välein, tällöin tutkittiin status, anamneesi, krea, TVK, GT, ALAT, bil, Afos. Kuvantamistutkimuksista tehtiin vatsan ultraääni, thorax-rtg tai luustokartta. Potilaat täyttivät elämänlaatukyselyn, lisäksi seerumia otettiin talteen myöhempiä tutkimuksia varten. Hoitovastetta arvioitiin käyttämällä WHO:n arviointiasteikkoa, jossa CR tarkoittaa täydellistä hoitovastetta, jolloin kaikki mitattavissa oleva kasvainkudos on hävinnyt ja pysyy poissa yli 1 kk, PR tarkoittaa osittaista vastetta, kasvainkudoksesta on hävinnyt 50–99 % kaksikulotteisesti laskettuna ja uusia pesäkkeitä ei saa ilmaantua. SD tarkoittaa pysähtynyttä sairautta, jolloin kasvainku-

doksesta on hävinnyt alle 50 % ja uusia pesäkkeitä ei saa ilmaantua. PD tarkoittaa taudin etenemistä.

Hoidon tuloksista mitattiin hoitovasteen kesto kuukausina ja arvion lähtökohtana oli hoidon aloituspäivämäärä PR-vasteessa, täydellisessä hoitovasteessa CR-vasteen toteamispäivä. Kokonaiselinajan kesto mitattiin kuukausina, arvion lähtökohta oli tässä hoidon aloituspäivämäärä. Sivuvaikutukset kirjattiin, elämänlaatua määritettiin Rotterdamin kyselyllä. Hoitovastearvio tehtiin kahden kuukauden välein. Kaikkia potilaita seurattiin hoidon keskeytymiseen tai kuolemaan saakka.

Taulukko 1 Potilaiden taustatiedot

Potilaiden taustatiedot

Ikä

Keski-ikä	56,3 v (35 v – 75 v)
-----------	----------------------

Sukupuoli

Nainen	10 (28 %)
--------	-----------

Mies	26 (72 %)
------	-----------

Aiempi munuaisen poisto

Kyllä	34 (94 %)
-------	-----------

Ei	2 (6 %)
----	---------

Oireita lievittävä sädehoito

Kyllä	11 (31 %)
-------	-----------

Ei	25 (69 %)
----	-----------

TNM Diagnoosihetkellä

T1Nx	-
------	---

T2Nx	1 (3 %)
------	---------

T3Nx	7 (19 %)
------	----------

T4Nx	2 (6 %)
------	---------

M1	22 (61 %)
----	-----------

Tiedot puuttuvat	4 (11 %)
------------------	----------

Aika diagnoosista hoidon aloittamiseen

Alle 6 kk	23 (64 %)
6–12 kk	2 (6 %)
Yli 12 kk	11 (31 %)

Etäpesäkepaikat

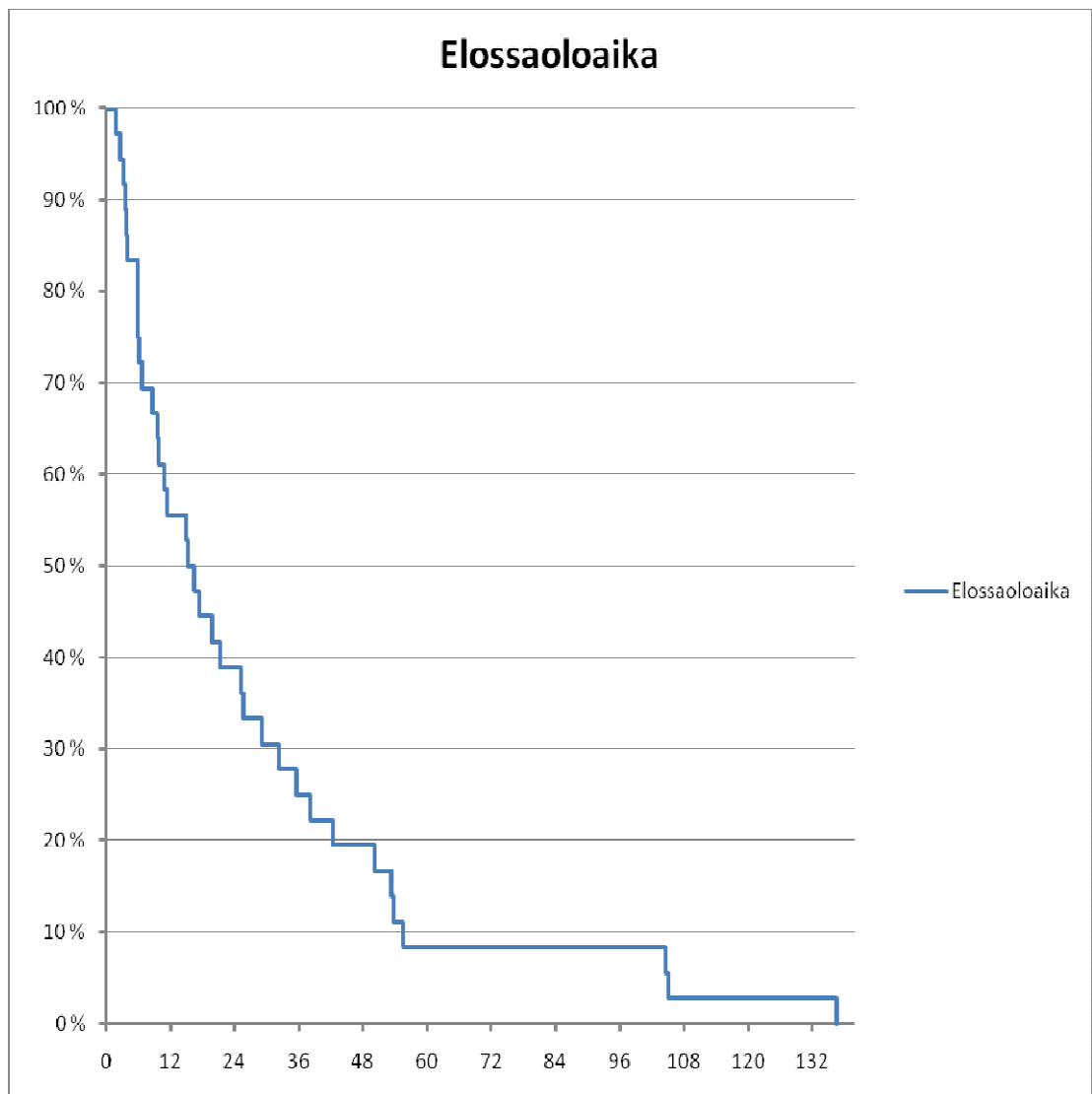
Maksa	7 (19 %)
Keuhkot	20 (56 %)
Imusolmukkeet	16 (44 %)
Muut	13 (36 %)

Etäpesäkepaikkojen lukumäärä

1	16 (44 %)
2	3 (8 %)
>2	17 (47 %)

3. Tulokset

Viisi potilasta jäi pois tutkimuksesta ennen ensimmäistä vastearviota. Näistä neljä poistui haittavaikutusten takia, yksi omasta tahdostaan. Taudin etenemättömyysajan mediaani intention to treat -analyysillä oli 3,9 kk. Jättämällä pois kyseiset viisi potilasta, etenemättömyysajan mediaani oli 5,2 kk. Elossaoloajan mediaani oli 15,9 kk hoidon aloituksesta. Kolmella yksittäisellä potilaalla elossaoloaika oli yli 100 kk (104,6 kk, 105 kk ja 136,6 kk).



Kuva 1 Kaplan-Meier -kuvaaja potilaiden elossaoloajasta ajan funktiona, aika kuukausina.

Kaikista potilaista intention to treat –analyysillä seitsemän (19 %) sai merkittävän vasteen, näistä yksi (3 %) oli täydellinen hoitovaste. Tämä täydellinen hoitovaste tosin kesti vain 2 kk. Kahdella potilaista osittainen hoitovaste kesti yli 40 kk (40,3 kk ja 48,4 kk). Eteneminen pysähtyi 11 potilaalla (31 %). Tauti eteni 13 potilaalla (36 %).

Taulukko 2 Tutkimuksessa saadut hoitovasteet (NE = ei arviota)

Hoitovasteet	
CR	1 (3 %)
PR	6 (17 %)
SD	11 (30 %)
PD	13 (36 %)
NE	5 (14 %)

4. Pohdinta

Levinneen munuaissyövän hoito on kehittynyt viime vuosina paljon. Uusilla tyrosiini-kinaasin estäjillä, etenkin sunitinibilla, on saatu hyviä tuloksia ensimmäisen linjan hoitona (Motzer ym. 2009). Myös sorafenibin ja temsirolimuusin tehosta on näyttöä (Escudier ym. 2009; Hudes ym. 2007). Bevasitsumabilla on saatu yhdistelmässä alfa-interferonin kanssa etua etenemättömyysaikaan, muttei odotettavissa olevaan elinaikaan verrattuna pelkkään alfa-interferoniin (Rini ym. 2010). Alfa-interferonilla on edelleen sijansa munuaissyövän hoidossa (Lukkarinen 2009).

mTOR-estäjä everolimuusilla on puolestaan näyttöä toisen linjan lääkkeenä taudin edettyä tyrosiinikinaasin estäjillä hoitamisen jälkeen (Motzer ym. 2008). Uudemmissa lääkkeistä patsopanibilla ja aksinitibilla on viitteitä tehosta toisen linjan hoitona sytokiineilla hoidetuilla potilailla, joilla tauti on edennyt (Sternberg ym. 2010; Rini ym. 2009).

Tämä tutkimus toteutettiin aikavälillä 1995–2000. Sittemmin on osoitettu, että fluorourasiilin yhdistäminen alfa-interferoniin ensimmäisessä linjassa ei tuo lisähyötyä (Gore ym. 2010). Tässä tutkimuksessa käytettiin vielä laajempaa solunsalpaajyhdistelmää, edelliseen kahteen yhdistettiin vielä vinblastiini ja toremifeeni. Alfa-interferonilla on lähteestä riippuen saatu 12–14 %:lle potilaista hoitovaste (Blanco

Sequeros ym. 2007; Motzer ym. 2009). Tässä tutkimuksessa vasteen saaneiden osuus oli tätä hieman suurempi, 19 %. Taudin etenemättömyysaika oli hieman lyhyempi kuin alfa-interferonilla Motzerin ym. tutkimuksessa, jossa verrattiin alfa-interferonia sunitinibiin (Motzer ym. 2009). Elossaoloaika oli tässä tutkimuksessa hieman lyhyempi verrattaessa alfa-interferoniin Rinin ym. ja Motzerin ym. tutkimuksissa (Rini ym. 2010, Motzer ym. 2009). Yksittäisille potilaille tässä tutkimuksessa saatiin erinomaisia vasteita, kuten on saatu monissa muissa aikaisemmin tehdyissä tutkimuksissa (Pyrhönen ym. 1999; Sunela ym. 2010).

Ensilinjan hoitona sunitinibi on osoitettu jo vähintään yhtä hyväksi kuin alfa-interferoni (Motzer ym. 2009), toisaalta taas on viitteitä siitä, että angiogeneesijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden jälkeen toisen linjan hoitona annetulla sytokiinipohjaisella hoidolla voi olla vakavia haittoja (Cho ym. 2009). Tässä tutkimuksessa ei saatu etua etenemättömyysajan suhteen verrattuna interferoniin (Escudier ym. 2009b). Hoitovasteetkaan eivät olleet merkittävästi parempia kuin kirjallisuudessa. Näiden tietojen perusteella kyseistä syöpälääkeyhdistelmää ei voi suositella levinneen munuaissyövän hoitoon.

Lähteet

Abel E.J, Wood C. Cytoreductive nephrectomy for metastatic RCC in the era of targeted therapy. *Nature Reviews Urology* 2009;6:375-83.

Blanco Sequeiros G, Nurmi M, Salminen E. Munuaissyöpä. Kirjassa: Joensuu H, Roberts P.J, Teppo L, Tenhunen M. toim. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 405-11.

Braybrooke J.P, Vallis K.A, Houlbrook S. ym. Evaluation of toremifene for reversal of multidrug resistance in renal cell cancer patients treated with vinblastine. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2000;46:27-34.

Bukowski R.M, Kabbinavar F.F, Figlin R.A ym. Randomized Phase II Study of Erlotinib Combined with Bevacizumab Compared with Bevacizumab Alone in Metastatic Renal Cell Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:4536-41.

Cho D.C, Puzanov I, Regan M.M. ym. Retrospective Analysis of the Safety and Efficacy of Interleukin-2 After Prior VEGF-targeted Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Immunotherapy* 2009;32:181-5.

Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R. ym. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *Journal of clinical oncology* 2009;27:4469.

Eisen T, Oudard S, Szczylik C. ym. Sorafenib for Older Patients With Renal Cell Carcinoma: Subset Analysis From a Randomized Trial. *Journal of National Cancer Institute* 2008;100:1454-63.

Elaraj D, White D.E, Steinberg S.M, Haworth L, Rosenberg S.A, Yang J.C. A Pilot Study of Antiangiogenic Therapy with Bevacizumab and Thalidomide in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Immunotherapy* 2003;26:130-8.

Escudier B, Eisen T, Stadler W.M. ym. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2007;356:125-34.

Escudier B, Eisen T, Stadler W.M. ym. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009a;27:3312-18.

Escudier B, Pluzanska A, Koralewski B. ym. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet* 2008;370:2103-11.

Escudier B, Szczylik C, Hutson T.E. ym. Randomized Phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009b;27:1280-9.

Flanigan R.C, Salmon S.E, Blumenstein B.A. ym. Nephrectomy Followed by Interferon alfa-2b Compared with Interferon alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *New England Journal of Medicine* 2001;345:1655-9.

Fojo A.T, Shen D.W, Mickley L.A, Pastan I, Gottesman MM. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *Journal of Clinical Oncology* 1987;5:1922-7.

Gore M.E, Griffin C.L, Hancock B. ym. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *The Lancet* 2010;375:641-8.

Hiles J.J, Kolesar J.M. Role of sunitinib and sorafenib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008;65:123-31.

Hudes G, Carducci M, Tomczak P. ym. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2007;22:2271-81.

Jonasch E, Corn P, Pagliaro L.C. ym. Upfront, Randomized, Phase 2 Trial of Sorafenib Versus Sorafenib and Low-Dose Interferon Alfa in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2010;116:57-65.

Kellokumpu-Lehtinen P, Flander M, Joensuu H. Munuaissyöpä. Kirjassa: Joensuu H, Kouri M, Ojala A, Tenhunen M, Teppo L. toim. Kliininen sädehoito. Kustannus Oy Duodecim 2002, s. 246-249.

Lukkarinen O. Urologiset syövät. [päivitetty 4.3.2009]. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010. www.terveysportti.fi, artikkeli: ykt00305.

McDermott D.F. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115, liite 10:2298-305.

McDermott D.F, Regan M.M, Clark J.I ym. Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 Versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:134-41.

Mendel D.B, Laird A.D, Xin X. ym. In Vivo Antitumor Activity of SU11248, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-derived Growth Factor Receptors. Determination of a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship. *Clinical Cancer Research* 2003;9:327-37.

Mickisch G.H, Garin A, van Poppel H, de Pijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.

Moriya F, Ogasawara S, Basaki Y. ym. Growth inhibitory effects of pegylated IFN- α 2b and 5-fluorouracil in combination on renal cell carcinoma cell lines in vitro and in vivo. *International Journal of Oncology* 2008;33:647-655.

Motzer R.J, Escudier B, Oudard S. ym. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet* 2008;372:451-6.

Motzer R, Hutson T, Tomczak P. ym. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2007;356:115-24.

Motzer R.J, Hutson T.E, Tomczak P. ym. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:3284-90.

Motzer R, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17:2530-40.

Motzer R.J, Michaelson M.D, Redman B.G. ym. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24:16-24.

Motzer R.J, Rakhit A, Thompson J. ym. Phase II trial of branched peginterferon-alpha 2a (40 kDa) for patients with advanced renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2002;13:1799-1805.

Nanus D.M, Pfeffer L.M, Bander N.H, Bahri S, Albino A.P. Antiproliferative and Antitumor Effects of α -Interferon in Renal Cell Carcinomas: Correlation with the Expression of a Kidney-associated Differentiation Glycoprotein1. *Cancer Research* 1990;50:4190-4.

Peterson A.C, Harlin H, Karrison T. ym. A randomized phase II trial of interleukin-2 in combination with four different doses of bryostat-1 in patients with renal cell carcinoma. *Investigational new drugs* 2006;24:141-9.

Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M. ym. Prospective Randomized Trial of Interferon Alfa-2a Plus Vinblastine Versus Vinblastine Alone in Patients With Advanced Renal Cell Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17:2859-2867.

Rixe O, Bukowski R.M, Michaelson M.D. ym. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncology* 2007;8:975-84.

Rini B.I, Halabi S, Rosenberg J.E. ym. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2137-43.

Rini B.I, Wilding G, Hudes G. ym. Phase II Study of Axitinib in Sorafenib-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:4462-8.

Rossi J-F, Negrier S, James N.D. ym. A phase I/II study of siltuximab (CNTO 328), an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in metastatic renal cell cancer. *British Journal of Cancer* 2010;103:1154-62.

Sternberg C.N, Davis I.D, Mardiak J. ym. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:1061-8.

Sunela K.L, Koskinen S, Kellokumpu-Lehtinen P-L. A phase-II study of combination of pegylated interferon alfa-2a and capecitabine in locally advanced or metastatic renal cell cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2010;66:59-67.

Suomen syöpärekisteri. Yleisimmät syövät vuonna 2008. Päivitetty 30.11.2010. www.cancerregistry.fi/stats/fin/vfin0020i0.html (miehet) ja www.cancerregistry.fi/stats/fin/vfin0021i0.html (naiset).

Yang C.J, Haworth L, Sherry R.M. ym. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *New England Journal of Medicine* 2003;349:427-34.